SULLO STATO ATTUALE DELLE NOSTRE CONOSCENZE

INTORNO ALL'ETIOLOGIA ED ALLA PATOGENESI

DELLA

FEBBRE GIALLA

DEL

PROF. G. SANARELLI

Direttore dell'Istituto d'Igiene della R. Università di Bologna

(1.ª Memoria 1898-99)

139 36

BOLOGNA

STAB. TIP. ZAMORANI E ALBERTAZZI

Piazza Calderini, 6 - Palazzo Loup

1899

SULLO STATO ATTUALE DELLE NOSTRE CONOSCENZE

INTORNO ALL'ETIOLOGIA ED ALLA PATOGENESI

DELLA

FEBBRE GIALLA

DEL

PROF. G. SANARELLI

Direttore dell'Istituto d'Igiene della R. Università di Bologna

BOLOGNA

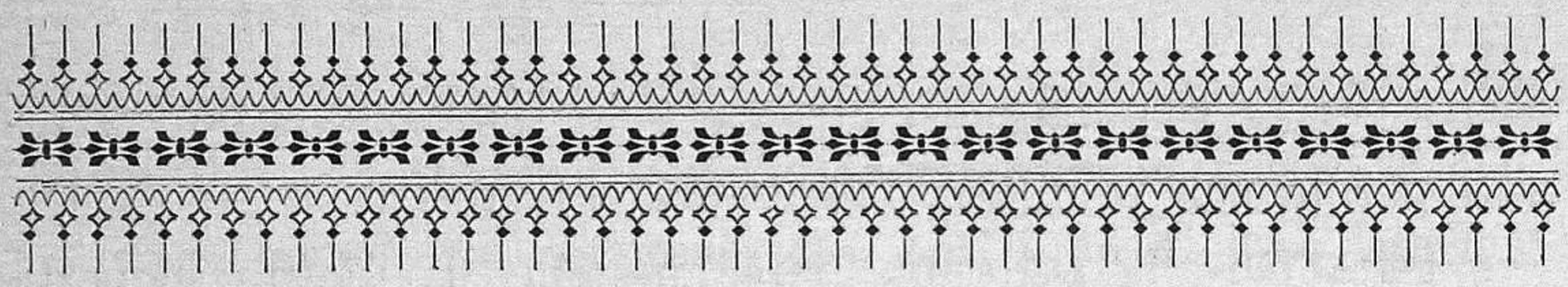
STAB. TIP. ZAMORANI E ALBERTAZZI

Piazza Calderini, 6 - Palazzo Loup

1899

INDICE

I. H. D. Geddings - Sul bacillo icteroide di Sanarelli e sul bacillo X di Sternberg . . . . . Pag. 11
II. O. L. Pothier - Resoconto dei lavori di patologia e di bacteriologia eseguiti nell' ospedale di isolamento di New Orleans (Luisiana). . . » 12
III. A. Ramos - Sulla Etiologia e patogenesi della febbre gialla . . . . » 15
IV. Hamilton P. Jones - Relazione del medico residente dell' Ospedale di isolamento per la febbre gialla . . . . . » 16
V. B. de Lacerda - Relazione intorno ai lavori del Prof. Sanarelli sulla Etiologia della febbre gialla. . . . . » 16
VI. P. E. Archinard. R. S. Woodson e J. Archinard - La Siero-diagnosi della febbre gialla . . . . . » 19
VII. A. Mendoza - Sulla ricerca del bacillo icteroide. . . . . » 22
VIII. P. E. Archinard, R. S. Woodson e J. Archinard - Studi bacteriologici sulla Etiologia della febbre gialla . . . . . » 23
IX. C. Gauthier - Ricerche bacteriologiche sopra un caso di febbre gialla eseguite al lazzaretto di Frioul . . . . . » 27
X. P. Foà - Sul bacillo icteroide « Sanarelli » . . . . . » 28
XI. P. Foà - Ulteriori osservazioni sul bacillo icteroide . . . . . » 29
XII. D. della Rovere - Sul bacillo icteroide « Sanarelli » . . . . . » 31
XIII. A. Cesaris Demel - Sulle lesioni del sistema nervoso centrale prodotte dal bacillo icteroide . . . . . » 33
XIV. P. Foà - Sul modo in cui agirebbe il siero antiamarillico di Sanarelli » 35
XV. E. S. London - Sulla Etiologia della febbre gialla . . . . . » 36
XVI. S. Belfanti e C. Zenoni - Sulle proprietà tossiche del bacillo Sanarelli » 38
XVII. A. Bruschettini - Contributo allo studio della febbre gialla sperimentale . . . . . » 40



Non sono trascorsi ancora due anni dal giorno in cui venivano comunicati, per la prima volta, i resultati dei miei studi sulla eziologia della febbre gialla.

Indomabile flagello di una gran parte del nuovo continente, ove rappresenta uno dei più gravi problemi economici e sociali, — costante argomento di preoccupazioni su tutto il litorale atlantico del nostro continente, ove si conoscono per dura esperienza gli effetti disastrosi delle sue precedenti incursioni, — nemico sempre in agguato nei possedimenti inglesi e francesi dell'Africa occidentale, ove anche in questo momento si rivela con una delle sue non infrequenti recrudescenze epidemiche, la febbre gialla, avanti il 1897, presentava, fors' anche un maggior numero d' incognite, di quello che avessero potuto racchiudere avanti gli studi del 1883 e del 1894: il colèra e la peste bubbonica.

La scoperta dell' agente specifico del tifo itteroide ed i preziosi insegnamenti che si sono già ricavati dalla sua larga sperimentazione, ci hanno quindi consentito, non solo di rischiarare e di ricostruire sopra basi scientifiche l' intiero processo morboso, ma ci han già fornito gli elementi i più

sicuri per la sua diagnosi clinica, e le indicazioni più razionali per la sua profilassi marittima e terrestre.

Data però la legittima ripercussione di questa scoperta e la generale, immediata fiducia, con cui essa venne accolta dovunque sino dal principio, era più che giustificata la manifestazione di qualche idea discordante, soprattutto per parte di colleghi direttamente o indirettamente interessati nella dibattuta questione.

Non deve infatti dimenticarsi che, tanto gli Stati Uniti del Nord come gli Stati Uniti del Brasile, cioè i due paesi maggiormente impegnati nella soluzione dell' importante problema, avevano esaurito ogni sorta di tentativi, costituendo, incoraggiando e sovvenzionando largamente delle speciali commissioni scientifiche, incaricate dello studio eziologico di questa disastrosa malattia epidemica.

Agli Stati Uniti fu il dott. G. Sternberg, oggi generale medico dell' esercito federale, che rimase per molto tempo incaricato dal suo Governo di questo difficile compito, usufruendo a tal' uopo di illimitati mezzi di ricerche, durante le sue molteplici missioni negli Stati del Sud, a Cuba, al Messico, al Brasile ecc.

Ma al termine di ben dieci anni di lavoro, cioè nel 1890, il dott. Sternberg dava per esaurito il proprio mandato, pubblicando una estesa e minuziosa relazione, la quale non ebbe altro scopo che quello di segnalarne e di giustificarne il totale insuccesso.

Al Brasile, incaricato ufficialmente sino dal 1883 di presiedere una commissione di studi sulla febbre gialla, fu il ben noto dott. Domingos Freire, allora professore alla Facoltà Medica di Rio de Janeiro.

Ma dopo aver beneficiato di facilitazioni e di sovvenzioni d' ogni specie, e dopo una serie inconcludente di imperfette

ricerche, anche il dott. Freire finì col dare alle stampe una lunga relazione priva di qualsiasi interesse scientifico.

Era quindi da aspettarsi che questi miei poco fortunati predecessori non sarebbero rimasti indifferenti di fronte alla inattesa comparsa dei miei lavori.

E difatti il dott. Sternberg improvvisò immediatamente un' ardita polemica allo scopo di identificare il bacillo itteroide da me scoperto, con un *bacillus X* che egli aveva segnalato e descritto dieci anni or sono, insieme ad altri 44 microrganismi, nei cadaveri di febbre gialla studiati all' Avana.

Ma dopo un breve scambio di reciproche spiegazioni, lo stesso dott. Sternberg cessa oggi dall' insistere su questo male inspirato tentativo, tantopiù che la Commissione scientifica nominata ultimamente dal Governo degli Stati Uniti per lo studio della febbre gialla, ha già dichiarato che i suoi resultati concordano in tutto con i miei, e che il *bacillus X* di Sternberg non è altro che un comune bacillo dell' intestino (1).

In quanto poi al dott. Domingos Freire, nonostante lo sciocco tentativo di sollevare al Brasile una questione di malinteso amor proprio nazionale, sulla priorità e sulla serietà di un suo immaginario *cryptococcus xanthogenicus*, l'Accademia Nazionale di Medicina di Rio de Janeiro ha già definita ogni vertenza, inquantochè ha sconfessato ufficialmente il mio turbolento precursore (2), ha accettato le conclusioni del professore de Lacerda, presidente di una Commissione nominata dal Governo per riferire sulla eziologia della febbre gialla, e del dott. Ramos, direttore del Laboratorio bacteriologico

---

(1) Vedi: *The Boston med. and Surg. Journal* 2, XI, 98 e *Public health reports* n.° 45, p. 1265.

(2) Vedi: *Annaes da Acad. de Medic. do Rio de Janeiro*, 1898, vol. 62, pagina 14 e seguenti.

federale, le quali confermano in ogni parte i miei resultati, e mi ha decretato la massima delle sue distinzioni onorifiche.

Laddove i miei studi si sono potuti coscienziosamente ed ampiamente controllare, tanto sul terreno eziologico come su quello sperimentale, la questione è dunque risolta e non si discute più.

Il compito di disputare ancora la priorità o l' importanza dell' opera mia, è oggi unicamente riserbato ai soliti ritardatarii, più o meno in buona fede, comuni purtroppo a tutti i paesi.

Il *bacillo itteroide* è stato sempre ritrovato ogni qualvolta lo si è cercato nella dovuta maniera, e la sua sperimentazione sugli animali ha sempre riprodotto, nelle mani di tutti gli abili osservatori, quel caratteristico quadro morboso, sul cui valore specifico non è più il caso di insistere.

Sono però ben lieto d' essermi imbattuto in due contradittori i quali hanno almeno finito col tradurre in iscritto le proprie opinioni, perchè essi mi hanno offerto così una duplice opportunità: quella di aver potuto dimostrare quanto sia solidamente costruito l' edificio eziologico della febbre gialla basato sulle mie ricerche, e l' altra di aver potuto sollevare una buona volta, qui in Italia ben inteso, lo spirito angustiato di quei colleghi, i quali hanno anche troppo generosamente trepidato sulla incerta sorte riserbata all' opera mia.

Considero quindi arrivato il momento di dimostrare in maniera sintetica quello che dopo la mia iniziativa è stato fatto intorno alla eziologia della febbre gialla, ponendo sotto agli occhi del lettore le rassegne analitiche di tutti i lavori sull' argomento, che io sono andato raccogliendo da ogni sorta di riviste nazionali e straniere.

Il numero di questi contributi scientifici non è ancora grande, perchè il tempo trascorso dalla completa pubblica-

zione dei miei lavori è assai breve; ma i resultati di tutti gli autori, alcuni dei quali autorevolissimi, che se ne sono occupati, sia dal punto di vista eziologico come da quello sperimentale, appaiono così unanimi e concordi, percui io non credo che possa più disputarsi alla scuola medica italiana il giusto merito di aver risoluta almeno una, fra le tante questioni eziologiche su cui ci han sempre preceduto sino ad oggi e in ogni campo gli stranieri: quella della febbre gialla.

Bologna, 8 giugno 1899.

I

H. D. GEDDINGS: **Sul bacillo icteroide di Sanarelli e sul bacillo X di Sternberg.** — *(The Boston Med. and. Surg Journal* — 2 nov. 1898).

L' eccellente giornale americano pubblica su questo argomento il riassunto di un rapporto preliminare d' una Commissione creata *ad hoc* e reso di pubblica ragione dal *Marine Hospital Service.*

Il medico militare relatore così si esprime:

Gli esperimenti cominciarono sulle tossine del bacillo itteroide precipitate e liquide, essi furono interrotti per la guerra cubana e per il lavoro professionale che assorbiva tutto il tempo disponibile durante l' epidemia di febbre gialla negli Stati del Sud; ma le ricerche fatte confermano in tutto i risultati ottenuti dal SANARELLI.

In quanto alla questione di recente sollevata dell' identità del bacillo di SANARELLI col bacillo *X* di STERNBERG, è inconcepibile come possa essere sostenuta da chiunque abbia con cura differenziato o studiato i due microrganismi.

Il bacillo X è più tozzo, più lungo e più grosso che il bacillo itteroide; originariamente, quando venne isolato all' Avana parecchi anni fa, era molto mobile, ora non è più mobile di un ordinario colibacillo; nelle culture produce fermentazione tanto nell' agar lattosato come nel glucosato, dà un prodotto gassoso affatto simile

nella sua composizione ai prodotti del colibacillo; le sue culture acquistano reazione acida, in esse la produzione di indolo è molto pronunciata e finalmente tale microrganismo coagula prontamente il latte.

Il bacillo X non è dunque che un colibacillo dai caratteri bene accentuati. Certamente esso è patogeno per i conigli, le cavie ed altri piccoli animali, ma il colibacillo da lunga pezza non si considera più come innocuo e non patogeno.

È stato pure obbiettato che il bacillo itteroide è strettamente simile al colibacillo. A ciò si può rispondere che le sue caratteristiche biologiche e culturali sono ben diverse da quelle del colibacillo; in ogni caso la sua affinità con quest' ultimo è di gran lunga inferiore a quella del bacillo tifoso che pure è ormai ben differenziato dal *bacillus coli communis.*

Il bacillo itteroide produce tossine precipitabili col solfato di ammonio, esse sono di una potenza e intensità di azione di gran lunga superiori a quelle che si ottengono col bacillo X e dal comune bacillo del colon.

L' agglutinamento e l'arresto di mobilità ottenuti da ARCHINARD e WOODSON sono un altro forte argomento in favore della patogenicità e specificità del bacillo itteroide.

I membri di questa Commissione ritornano all' Avana per continuare tali studi.

(Dalla *Rivista Medica della Regia Marina* — Marzo 1899, pag. 332).

II

O. L. POTHIER: **Resoconto dei lavori di patologia e bacteriologia eseguiti nell' Ospedale di isolamento di Nuova Orleans (Luisiana).** — (*The Journal of the American Medical Association*, Chicago, apr. 1898).

L' A., anatomo-patologo del Charity Hospital in New Orleans e professore di bacteriologia in quella Università, durante l' ultima epidemia di febbre gialla che ha colpito lo Stato di Luisiana (Stati

Uniti), si è trovato nelle migliori condizioni per potere eseguire delle ricerche sulla febbre gialla.

L'A. ha esaminato 348 campioni di urina, ha analizzato e studiato 154 saggi di sangue ed ha eseguite 51 autopsie.

I risultati delle ricerche complessive furono i seguenti:

L'ematozoario della malaria fu trovato qualche volta, sopratutto durante il periodo della convalescenza.

Quantunque venisse praticata in tutti i casi che si potè di febbre gialla, la siero-reazione di Widal col bacillo tifico, questa reazione risultò affatto negativa. Allorquando fu positiva, risultò trattarsi effettivamente di febbre tifoidea.

La siero-reazione col *bac. icteroide,* quantunque abbia dato risultati positivi, tuttavia venne praticata in un numero troppo ristretto di casi per potere autorizzare delle conclusioni definitive.

Dopo ogni autopsia venivano praticate subito molte culture dal sangue del cuore e dei grossi vasi, dal fegato, dalla milza, dai reni e dai polmoni.

In molti casi i pezzi di organi (fegato, reni e milza) venivano raccolti rapidamente e mantenuti in un mezzo asettico, nella stufa, per 12-15 ore avanti di essere coltivati nei mezzi di cultura.

I risultati di queste culture furono i seguenti:

Il *b. coli* si è trovato sempre e difficilmente poteva eliminarsi.

In qualche autopsia fu trovata una forma di *proteus* fluorescente.

In molte autopsie il *b. coli* si seguitò ad ottenere, sempre, anche dopo molte culture piatte. Le prove per istabilire la identità del *b. coli* erano le seguenti: culture in brodo e in soluzione di peptone per la reazione dell'indolo, culture in latte con lacca-muffa, in brodo con glucosio e lattosio, in gelatina, a piatto, metodo di Gram ed inoculazione negli animali.

Tutte le culture isolate allo stato di purezza erano confrontate con una cultura originale del *bacillo di* SANARELLI e sottoposte alle prove descritte da SANARELLI nelle sue memorie.

Il *bacillo itteroide* venne isolato molte volte, ed in tre casi si potè isolare in cultura pura.

In una autopsia lo sviluppo del *bacillo itteroide* si ottenne con grande difficoltà: esso era eccessivamente lento nel brodo ordinario

e lo sviluppo in agar era scarso. Ma dopo un passaggio attraverso al coniglio, si ottenne uno sviluppo così rapido e vigoroso sin da principio, per cui, sottoposto di nuovo alla prova, offriva il più tipico sviluppo come le colture di controllo. SANARELLI nei suoi lavori ha infatti accennato a questo fatto.

Le inoculazioni negli animali vennero praticate col seguente metodo: un animale era inoculato (per controllo) con una cultura originale, in brodo di 24 ore, del *bacillo itteroide di* SANARELLI, ed uno o più altri animali venivano contemporaneamente inoculati con la stessa quantità di brodo-cultura della stessa età del bacillo, di recente isolato e da provarsi.

Gli animali inoculati furono cavie, conigli e cani.

I risultati di queste esperienze dimostrarono che i bacilli isolati dalle nostre autopsie con i caratteri del *bac. itteroide di* SANARELLI, riproducono negli animali le stesse lesioni da lui descritte.

Le conclusioni delle ricerche dell'A. sono le seguenti:

1.° La presenza di albumina e di bile nell'urina è un sintoma costante della febbre gialla ed apparisce verso il quarto giorno nei casi gravi, sieno lenti che rapidi.

2.° La presenza dell'ematozoario della malaria non esclude la possibilità della febbre gialla.

3.° Neppure nella proporzione di 1:10 il sangue della febbre gialla produce la siero-reazione col bacillo tifico.

4.° Eccetto una diminuzione dell'emoglobina, il sangue non dimostra altre lesioni notevoli.

5.° Le lesioni anatomiche più importanti sono: una marcata steatosi e congestione del fegato, dei reni e del cuore, forti congestioni, erosioni ed emorragie dello stomaco e degli intestini.

In generale la milza e i polmoni sono integri. Gli altri tessuti presentano un forte ittero con congestione.

6.° Il bacillo da noi isolato ed esperimentato è identico a quello descritto da SANARELLI come *bacillo itteroide* ed i risultati ottenuti lo fanno giustamente considerare come la causa specifica della febbre gialla.

(Dal *Policlinico* - Suppl. 19 nov. 1898, p. 73).

III

A. Ramos: **Sulla Etiologia e Patogenesi della febbre gialla.** — (*Rivis. sem. Brazil Medic.* n.° 29, p. 256, 1898).

L'A., che è capo del Laboratorio batteriologico della Direzione Generale di Sanità Pubblica degli Stati Uniti del Brasile, ha intrapreso numerose ricerche, allo scopo di controllare gli studi di Sanarelli sulla febbre gialla.

All' autopsia di alcuni cadaveri di individui morti di febbre gialla in Rio de Janeiro, egli riuscì ad isolare ed a procurarsi il bacillo itteroide. Lo studio dei caratteri morfologici corrispose a quelli generali indicati da Sanarelli.

In quanto all' inoculazione negli animali, le esperienze praticate dall' A. nei conigli e nei cani hanno dato resultati molto interessanti.

Nei primi il decorso dell' infezione tiene un tipo costante, identico a quello minutamente descritto da Sanarelli.

Nei cani l' inoculazione del *virus* determina un tal corteggio sintomatico e, soprattutto, tali alterazioni organiche, per cui l' A. dichiara che non è più possibile ingannarsi, affermando che il difficile problema dell' agente causale della febbre gialla è ormai risoluto.

L' iniezione di coltura in brodo, 2-4 cc., uccide gli animali da poche ore a due giorni, producendo: vomito, enterorragie, albuminuria, anuria e steatosi degli organi, specialmente del fegato.

L' A. ha preparato ancora la toxina amarillica, e ne ha studiato quindi l' azione sui cani. Se la dose iniettata è piccola, questi animali dopo aver presentato del vomito e della diarrea, si ristabiliscono dopo due o tre giorni, ma se la dose è forte, produce la morte con tutti i sintomi del secondo periodo della febbre gialla, cioè: febbre e quindi ipotermia accompagnata da diminuzione della pressione arteriosa, diarrea sanguinolenta, anuria, degenerazione grassa dei vari organi e morte.

Anche l' autopsia di questi animali offre un quadro identico a quello umano. La mucosa dello stomaco è rosso vinosa ed echimotica, il contenuto è pieno di stracci nerastri simili a quelli del

vomito nero, la mucosa dell'intestino e la vescica urinaria sono emorragiche. L'urina è scarsa (pochi c. c.) e albuminosa, il fegato è grasso, i reni sono giallognoli e con emorragie corticali, la milza è normale, il cuore è del colore di foglia secca, il sangue è fluido e oscuro.

Secondo l'A. non manca nulla per completare il quadro della febbre gialla umana.

(Dalla *Gazzetta degli Ospedali,* 1899, n.° 56, pag. 594).

IV

HAMILTON P. JONES: **Relazione del Medico residente dell'Ospedale di isolamento per la febbre gialla.** — (*The Journal of the Americ. Med. Assoc.*, Chicago, 1898).

L'A., che è direttore dell'ospedale di isolamento per la febbre gialla in Nuova Orleans, presenta un'accurata relazione intorno alle osservazioni praticate durante l'ultima epidemia della Luisiana.

Espone i metodi profilattici adottati dalle autorità sanitarie e ci dà estesi ragguagli clinici ed anatomici, nonchè il resultato di varie ricerche praticate sul sangue, sull'urina, sulle feci, ecc., degli ammalati di febbre gialla.

L'A. si è occupato pure di ricerche bacteriologiche coadiuvato dai dottori T. JONES, POTHIER, MIOTON ed ARCHINARD.

I risultati di queste ricerche hanno confermato del tutto quanto ha pubblicato il dottor SANARELLI di Montevideo.

(Dal *Policlinico.* Supp. 1898, n.° 2, p. 42).

V

B. DE LACERDA: **Relazione intorno ai lavori del Prof. Sanarelli sulla Etiologia della febbre gialla.** — (Rio de Janeiro, *Imprensa Nacional*, 1897).

L'A., incaricato dal governo degli Stati Uniti del Brasile di riferire intorno agli studi sulla etiologia della febbre gialla, compiuti da SANARELLI, dirige una relazione riassuntiva al direttore della

Sanità Pubblica, nella quale descrive le osservazioni e le ricerche eseguite su questo argomento in collaborazione coi dottori *Pimentel, Chapot, Prévost, Ramos* e *Gomes.*

Il *Ramos* ha già pubblicato a parte (*Rev. med. d. Brasil*, 1898. n.° 29, p. 256) i resultati positivi ottenuti nei cadaveri da lui sezionati in Rio de Janeiro, circa l'isolamento e il riconoscimento del bacillo di SANARELLI.

Ora l'A. espone le esperienze praticate nel laboratorio della Sanità Pubblica, intorno all'azione esercitata sugli animali dalle tossine del bacillo itteroide.

Queste esperienze vennero praticate sui cani e sulle capre, che rappresentano, come è noto, i reattivi più sensibili dell'intossicazione amarillica.

I resultati ottenuti da una prima serie di ricerche sotto il riguardo sintomatologico ed anatomico, sono identici a quelli descritti da Sanarelli e dimostrarono: 1.° l'*azione fortemente piretogena* della tossina; 2.° l'azione *vomitiva* pronunciatissima, manifestantesi con crisi di vomito della durata di molte ore; 3.° abbattimento grande degli animali, con perturbazioni cardiache, respiratorie e pupillari.

Secondo l'A. la tossina amarillica eserciterebbe un'azione elettiva sul sistema nervoso simpatico, determinando un notevole abbassamento della tensione arteriosa dimostrabile col chimografo di *Marey.*

Le esperienze effettuate sulla capra, dimostrarono una straordinaria sensibilità renale, di fronte al veleno amarillico.

L'albuminuria e l'anuria si verificano rapidamente anche impiegando piccole dosi di tossina, perciò si svolge un quadro sperimentale simile a quello che è chiamato *forma siderante* della febbre gialla, e nel quale si vede la morte sopraggiungere prontamente in conseguenza di un'anuria precoce.

La dilatazione dei vasi capillari cutanei e l'iniezione congiuntivale nel primo periodo della malattia, la crisi di vomito, la brachicardia, coincidendo con la diminuita pressione arteriosa, con un polso molle e ondulante, dimostra all'evidenza che le funzioni nervose del simpatico sono profondamente turbate.

La dilatazione vasale si accentua ancor maggiormente nella circolazione addominale ove, per effetto della paralisi vaso-motrice,

si producono le intense iperemie caratteristiche della mucosa gastro-intestinale.

Secondo il De Lacerda i perturbamenti respiratori che si manifestano sotto forma di dispnea e coincidono con una fase inoltrata dell' intossicazione, dovrebbero riferirsi piuttosto all' avvelenamento uremico che non all' azione della tossina.

La discordanza fra il polso e la temperatura, che è uno dei fenomeni più interessanti nell' uomo, non si rivela subito dopo l' entrata della tossina nel sangue, ma sembra rivestire il carattere di un' azione cumulativa, i cui effetti si manifestino solo quando la quantità della tossina diffusa negli organi ha raggiunto un certo grado.

La tossina amarillica agisce sulla plasticità del sangue; questo è un fatto evidente è incontestabile.

Nella febbre gialla il sangue diviene quasi incoagulabile e gli effetti emorragici sono in gran parte una conseguenza di questa alterazione nella costituzione plastica della fibrina.

L' esame del sangue negli animali che soccombettero in seguito alla iniezione di tossina nelle vene, dimostrò palesemente che l' incoagulabilità del sangue è prodotta esclusivamente dalla tossina e non è effetto di altre cause o condizioni accompagnanti l' evoluzione della malattia.

La degenerazione grassa dei visceri, ottenuta esclusivamente con l' iniezione della tossina negli animali, non lascia il minor dubbio che nella febbre gialla, le lesioni degenerative non debbano essere attribuite alla tossina.

Se vi ha qualche cosa di straordinario, è la rapidità con la quale si produce questa degenerazione, che si manifesta anche solo 48 ore dopo l' iniezione della tossina nelle vene.

Non conosciamo nessun altro veleno steatogeno di azione così pronta come questo: neppure l' arsenico o il fosforo agiscono con altrettanta rapidità, per produrre la steatosi del fegato e degli altri visceri.

Fra i tanti veleni di cui conosciamo gli effetti, nessuno è più somigliante alla tossina amarillica per i suoi effetti fisiologici e per le sue lesioni organiche, come quello che si ritrova negli ofidi del genere *crotalus*.

I punti di divergenza consistono in ciò: che la tossina amarillica è piretogena e steatogena, mentre il veleno del *crotalo* non lo è.

Ma in tutto il rimanente la uniformità dei sintomi e delle lesioni è identica in entrambi questi avvelenamenti, perchè anche il veleno del *crotalo*, iniettato nelle vene, produce vomiti biliosi e sanguigni, enterorragie, ematuria, perturbazioni cardiache con abbassamento della tensione arteriosa, emorragie, albuminuria ed anuria.

Dall' insieme delle sue osservazioni, l' A. conclude segnalando la completa analogia fra l' intossicazione amarillica sperimentale ottenuta con le tossine del bacillo di SANARELLI e la febbre gialla dell' uomo, e dichiarando che: la pietra fondamentale della scoperta di SANARELLI gli sembra così ben collocata e così accuratamente lavorata, da essere ormai capace di resistere agli attacchi di una critica la più severa.

(Dalla *Settimana Medica*, 1899, n.° 18).

VI

P. E. ARCHINARD, R. S. WOODSON e I. ARCHINARD: **La Siero-diagnosi della febbre gialla.** — (*New Orleans Medical and Surg. Journal.* Febr. 1898).

Gli autori hanno approfittato della epidemia che ha infierito nello Stato di Louisiana, Nord-America, durante il 1897, per controllare le ricerche di SANARELLI e per applicare nella febbre gialla la siero-diagnosi, come si fa per la febbre tifoidea.

La diagnosi precoce della febbre gialla è di sommo interesse, inquantochè, soprattutto al primo periodo, è facile confonderla con altre malattie dominanti (dengue, tifoide, malaria, ecc.).

Gli AA. hanno praticato i loro studi sopra un materiale abbondante, raccolto da 100 ammalati e che veniva loro fornito dall' Ospedale della febbre gialla, dalla clientela privata e dal Laboratorio della Sanità dello Stato, ove si portano sempre dei campioni

di sangue d'ammalati sospetti di febbre tifoidea, per sottoporli alla reazione di WIDAL.

Fra questi campioni di sangue se ne trovano poi spesso di quelli che resultano appartenenti ad ammalati di malaria, di febbre gialla ecc.

Nella febbre gialla il sangue era raccolto a vari periodi della malattia, durante od alla fine della convalescenza.

Ogni esperienza di agglutinazione eseguita col *bacillus icteroides* era controllata anche col bacillo tifico.

Per fare la reazione, il sangue veniva disciolto in acqua sterilizzata e le culture del *bacillus icteroides* venivano usate fresche di 18 ore ed affatto prive di agglomerazioni bacillari.

Era accuratamente eliminata la influenza di agenti fisici (freddo, calore, evaporazione, contatto di corpi estranei ecc.).

Oltre a ciò:

1.° Si procurò di mantenere uniforme la temperatura del laboratorio durante le varie ricerche.

2.° Vennero trascurati gli aggruppamenti che si verificano ai bordi del vetrino ed attorno alle particelle di fibrina del preparato.

3.° L'esame venne fatto in *vitro*, a goccia pendente.

Nel corso delle esperienze gli AA. hanno osservato come anche il siero normale possieda qualche potere agglutinante, qualora venga usato in concentrazione; però veniva facilmente eliminato questo fatto ricorrendo alle diluzioni.

Nella proporzione di 1:5 lo stesso sangue della febbre gialla tende ad agglutinare anche il *bacillo tifico*, ma portando la diluzione all'1:10, l'agglutinazione del *bacillo tifico* non si otteneva più se non nei casi veri di febbre tifoidea od allorquando la storia clinica rivelava un'antica febbre tifoidea.

Nei casi in cui fu ottenuta l'agglutinazione del *bacillo icteroides* con sangue portato al laboratorio per la diagnosi della febbre tifoidea, si scoprì poi dalla storia dell'ammalato, che esso aveva precedentemente avuto la febbre gialla.

Ciò proverebbe secondo gli AA. che nel sangue possono trovarsi allo stesso tempo due *agglutinine* specifiche.

In molti casi sospetti di malaria e di febbre tifoidea, la siero-diagnosi ottenuta positiva col *bacillus icteroides* dimostrò trattarsi invece di febbre gialla, come poi resultava effettivamente dal seguito della malattia.

Viceversa avvenne che in certi casi diagnosticati dai medici, sospetti di febbre gialla, e come tali inviati allo spedale, la siero-diagnosi dimostrò rapidamente trattarsi invece di febbre tifoidea, ciò che veniva poi confermato dal seguito della malattia.

Gli AA. hanno voluto inoltre stabilire la durata del potere agglutinante nel sangue dei convalescenti di febbre gialla e poterono constatarlo anche dopo otto settimane.

Alcuni campioni di sangue conservati e disseccati su lastrine di vetro, hanno dimostrato il loro potere agglutinante anche dopo tre mesi.

La cessazione dei movimenti e la completa agglutinazione dei microbi, erano i soli criteri della reazione, ed impiegando la proporzione del sangue all' 1 : 40 venivano considerati come limite della diagnosi positiva 30 minuti.

La siero-reazione nella febbre gialla si ottiene così caratteristica come nella febbre tifoidea.

Le ricerche degli AA. vennero praticate con culture pure del *bacillus icteroides* di SANARELLI ottenute dall' Istituto Pasteur, ma reazioni ugualmente pronunziate e caratteristiche si ebbero impiegando culture da essi isolate di fresco dal cadavere.

Le conclusioni degli autori sono le seguenti:

1.° È dimostrata l' importanza pratica della siero-diagnosi nella febbre gialla.

2.° Essa può ottenersi subito al 2.° giorno ed eccezionalmente può anche verificarsi al più tardi 19 anni dopo la malattia.

3.° Le diluzioni di 1:40 col limite di un' ora, sono da preferirsi per una diagnosi accurata.

4.° Il metodo del sangue disseccato sul vetrino di Wyett Johnston è assai buono.

5.° La siero-diagnosi della febbre gialla deve essere istituita nelle regioni ove essa esiste endemicamente o in quelle che possono occasionalmente essere invase da epidemie.

6.° La siero-reazione nella febbre gialla è specialmente importante al principio delle epidemie, per la diagnosi dei primi casi sospetti o dubbiosi.

(Dalla *Clinica Moderna*, 1898, n.° 43, p. 169).

VII

A. Mendoza: **Sulla ricerca del « bacillo-icteroide ».** — (*Revista medica de S. Paulo*, 1898, n.° 5).

Durante l' attuale epidemia di febbre gialla dominante nello Stato di San Paolo, l' autore insiemo al dott. Lutz, direttore dell' Istituto bacteriologico dello Stato, son riusciti più volte ad isolare anche dal sangue degli ammalati, durante il periodo agonico, il *bacillo icteroide* di Sanarelli.

Un metodo rapido impiegato dagli AA., allo scopo di riconoscere il bacillo specifico da altri germi che lo somigliano, consiste nel praticare una precoce siero-reazione sulle brodo-culture di recente isolate, mercè qualche goccia di siero antiamarillico.

Procedendo in tal guisa, già dopo sole 24 ore è facile riconoscere nettamente il *bacillo icteroide*, senza necessità di ricorrere allo studio morfologico delle culture sui mezzi solidi. La siero-reazione col siero antiamarillico non si ottiene che sul *bac. ieteroide:* essa è quindi specifica.

I microbi in tal guisa isolati vennero successivamente studiati e sperimentati sugli animali allo scopo di mettere in evidenza le lesioni così tipiche e caratteristiche descritte da Sanarelli.

Le esperienze praticate tanto nei conigli come nei cani, dettero risultati identici a quelli segnalati da questo autore.

Nei cani il bacillo icteroide riproduce lesioni affatto identiche a quelle che si riscontrano nella febbre gialla dell' uomo.

Richiamano soprattutto l' attenzione: la steatosi del fegato, la gastro-enterite emorragica, l' albuminuria e la spiccata tendenza alle infezioni secondarie di varia natura.

(Dal *Centrblatt f. Bakter*, 1899, n.° 11, p. 390).

VIII

P. E. Archinard, R. S. Woodson, J. Archinard: **Studi bacteriologici sulla etiologia della febbre gialla.** — (*The New-York Medical Journal,* 28 jan. 1889).

Gli AA. hanno approfittato della epidemia di febbre gialla in New-Orleans per istudiare questa malattia dal punto di vista batteriologico. Le loro ricerche vennero eseguite nell' Ospedale di isolamento e nel Laboratorio batteriologico della Facoltà di medicina, in collaborazione coi dottori J. Veazie, Hamilton Jones, L. Pothier, O. Lerch, J. Callan e J. Bloom.

Il vasto lavoro si divide in quattro parti: nella 1.ª parte essi descrivono i risultati delle ricerche e dell' isolamento del microbio specifico della febbre gialla; nella 2.ª riferiscono i risultati delle esperienze negli animali; nella 3.ª fanno uno studio comparativo completo fra i microbi da loro isolati e il *bacillus icteroides* di Sanarelli; nella 4.ª studiano la siero-reazione col sangue ricavato da ammalati di febbre gialla e di varie altre forme morbose.

Riguardo all' isolamento dei microbi della febbre gialla, essi hanno compiuto le loro ricerche sopra un materiale di 60 autopsie. Dal vivente li hanno ricercati nel sangue, nel vomito nero, nell' aria espirata ecc.

Il metodo adottato durante tutte queste ricerche fu analogo a quello indicato da Sanarelli. Col cadavere venivano eseguite culture: dall' essudato peritoneale, dal liquido pericardico, dal sangue del cuore, dai polmoni, dal fegato, dai reni, dalla milza, dalla cistifellea, dallo stomaco e talvolta da altre parti.

Delle 60 autopsie, 6 furono scartate perchè non presentavano lesioni anatomiche bene spiccate della febbre gialla, in cinque casi le culture rimasero negative, in varii altri casi andarono perdute o mescolate e non se ne tenne conto. Calcolando questi scarti, il numero delle autopsie da cui gli autori ottennero delle culture microbiche si ridusse a trentanove.

Di questi 39 casi, furono ottenuti 32 volte due bacilli speciali, rassomiglianti, che da principio furon creduti differenti, perchè le colonie sulla gelatina, per quanto uguali fra loro, presentavano o no un nucleo centrale; ma in seguito dimostrarono che si trattava di una medesima specie identica al *bacillus icteroides* di SANARELLI, il quale pure presenta in gelatina delle colonie che possono o no essere nucleate.

In due casi trovarono questi microbi allo stato di cultura pura, negli altri 30 in associazione col colibacillo, col *proteus vulgaris*, con gli stafilococchi aureo e citreo, o con lo streptococco. In cinque casi cercarono di isolare il *bacillo itteroide* dal vivente, estraendo ogni volta 6 cmc. di sangue dalle vene della piega del gomito e coltivandolo poscia in brodo lattosato, secondo le norme di SANARELLI.

In due casi il *bacillo itteroide* fu ottenuto in tal guisa in cultura pura, in altri due era commisto a varii microbi e in uno non riuscirono ad isolarlo. Non poterono mai isolarlo nè dal vomito, nè dal contenuto gastrico.

I caratteri morfologici e biologici del *bacillo itteroide* isolato a New-Orleans sono completamente identici a quelli assegnatigli da SANARELLI.

Sulla gelatina forma le tipiche colonie con nucleo centrale o periferico, oscuro e circondato da un alone chiaro; non fermenta il brodo lattosato, non produce indolo, non coagula il latte, ecc., la cultura sull' agar a timbro di cera fu ottenuta da P. ARCHINARD, WOODSON e J. ARCHINARD solo tardivamente, ma si sa che SANARELLI considera questo carattere morfologico come incostante.

I risultati negli animali (cavie e conigli) sono pure molto interessanti. Le esperienze erano praticate contemporaneamente con i bacilli isolati di recente a New-Orleans e con quelli originali di SANARELLI. P. ARCHINARD, WOODSON e J. ARCHINARD hanno ottenuto lo stesso quadro morboso descritto da questo autore con la tipica degenerazione grassa del fegato; in quanto poi alla virulenza, fu rimarcato che gli animali inoculati contemporaneamente coi bacilli di New-Orleans e con quelli isolati da SANARELLI, morivano insieme dupo un uguale periodo di malattia.

Lo studio comparativo dei bacilli isolati a New-Orleans, tenendo come campione il *bacillo itteroide* di SANARELLI, fu il più completo e riguardò: 1.° i fenomeni di aerobismo, 2.° le dimensioni dei microbi, 3° la mobilità, i cigli ecc., 4.° la colorabilità, 5.° le culture nella soluzione di DURHAM, 6.° l'odore delle culture, 7.° le culture nel latte, 8.° la produzione di acidi, 9.° la fermentazione del glucosio, 10.° la fermentazione del lattosio, 11.° lo sviluppo in gelatina, 12.° lo sviluppo su patate, 13.° lo sviluppo in brodo, 14.° la morfologia delle colonie in gelatina, 15.° la morfologia delle colonie in agar, 16.° l'agglutinamento col sangue di ammalati di febbre gialla.

Il risultato di tutte queste ricerche comparative dimostrò che i bacilli isolati nell'epidemia di febbre gialla in New-Orleans sono in tutto identici al *bacillo itteroide* di SANARELLI.

L'ultima parte di questo complesso e importante lavoro riguarda una lunga serie di ricerche effettuate allo scopo di dimostrare la siero-reazione del sangue di ammalati di febbre gialla sui *bacilli itteroidi* isolati in New-Orleans e su quelli originali isolati da SANARELLI.

La siero-reazione era eseguita, sia con sangue fresco che con sangue disseccato, secondo il metodo WYATT JOHNSTON. P. ARCHINARD, WOODSON e J. ARCHINARD hanno già precedentemente pubblicati i risultati positivi ottenuti dallo studio di 100 casi; ma ora aggiungono altri 30 casi nei quali, mediante sempre la diluizione del siero all'1 : 40, ottennero l'agglutinamento specifico dei soli *bacilli itteroidi* 28 volte, ossia più del 93 per cento.

Siccome la siero-reazione era controllata tutte le volte anche sui bacilli tifosi, così in cinque casi venne agglutinato anche il bacillo tifico, ma si trattava di febbre gialla con precedente storia di tifoide o di tifoide con istoria recente di febbre gialla. L'agglutinamento del *bacillo itteroide* (tanto di quello isolato a New-Orleans come di quello scoperto da SANARELLI) mediante il siero degli ammalati dí febbre gialla, si ottiene nettamente anche al 2.° giorno di malattia, il che è di una grandissima utilità perchè è appunto nei primi periodi che esso può rendere importanti servigi.

Come controllo, fu provata la siero-reazione anche con sangue di 20 individui ammalati di febbri malariche: in 17 casi diagno-

sticati col reperto dei caratteristici parassiti nel sangue, il risultato fu negativo, ma in 3 si ebbe l'agglutinamento; però in questi casi la ricerca dei parassiti nel sangue fu negativa e la malattia era rappresentata da una febbre continua di natura dubbia.

Furono inoltre esaminati 33 casi di febbre tifoidea: 25 dettero risultato negativo col *bacillo itteroide* e positivo col *bacillo tifico;* in 6 casi si ebbe la reazione con ambedue i bacilli, ma per 4 di questi c'era una storia di febbre gialla recente o del 1878.

Venne provato il sangue anche in 30 casi di malattie diverse (scarlattina, tubercolosi, diarrea acuta, alcoolismo, dissenteria cronica, rosolia, sifilide, difterite, cancro dello stomaco, lebbra, itteroacuto da occlusione, ittero cronico, nefrite, polmonite e cirrosi epatica) ma con risultato completamente negativo.

Anche il sangue di 20 individui sani, che non avevano avuto mai febbre gialla, e di 12 casi di *dengue* dettero un risultato negativo.

In complesso sopra 90 casi di sangue normale o di malattie diverse dalla febbre gialla e ricavato da persone che non ne erano state mai colpite, si ebbero solo 4 risultati positivi, ma in questi casi vi era la possibilità di una remota febbre gialla.

Le uniformità di questi risultati, insieme coi precedenti già pubblicati, assegna un valore definitivo alla importanza della sierodiagnosi nella febbre gialla.

Allo scopo di stabilire per quanto tempo il sangue di ammalati di febbre gialla conservi il suo potere agglutinante sul *bacillo itteroide*, P. Archinard, Woodson e J. Archinard esaminarono quello di 10 persone le quali erano guarite da varie settimane ed ottennero 9 risultati positivi; anche col sangue di altre 10 persone che avevano avuto la febbre gialla nell'epidemia del 1878 ottennero 9 resultati positivi. Ebbero invece resultati negativi col sangue di persone che avevano avuto la febbre gialla nelle epidemie precedenti a quella del 1878, cioè in quelle del 1863, 1867 e 1869. Ciò dimostra che trascorsi i venti anni, la siero-reazione col *bacillo itteroide* non è più realizzabile nella febbre gialla.

(Dalla *Riforma Medica,* 1899, N. 37, p. 440).

IX

C. GAUTHIER: **Ricerche bacteriologiche sopra un caso di febbre gialla eseguite al lazzaretto di Frioul.** — (*Révue d' Hygiène*, 20 oct. 1898, pag. 884).

L' A., che è medico di sanità del porto di Marsiglia, ha avuto occasione di studiare in quel laboratorio bacteriologico un caso di febbre gialla occorso a bordo del vapore *Provence* che si era infettato al Brasile, ed aveva avuto altri otto casi durante la traversata.

Dopo avere studiato i principali sintomi clinici che nel loro insieme costituiscono il quadro tipico della febbre gialla, il GAUTHIER si è dedicato a numerose ricerche bacteriologiche, pervenendo infine ad isolare dal sangue un microrganismo che presenta i seguenti caratteri, analoghi a quelli assegnati dal SANARELLI al suo *bacillo icteroide.*

Sono dei bastoncelli piuttosto corti, che spesso sono riuniti in paia e non si colorano col metodo di Gram.

Nei brodi lactosati non producono alcuna fermentazione; sulle placche di gelatina le colonie, non liquefacenti, appaiono circolari o reniformi, biancastre, con nucleo opaco circondato da una zona chiara.

In gelatina solidificata a becco di flauto, le culture a stria danno luogo a colonie che assumono l' aspetto di *ruscelli lattescenti* colanti verso il fondo del tubo.

Su gelosio le colonie isolate offrono l' aspetto di una goccia di paraffina con *cercine periferico* a picco, alto un buon millimetro.

Allorquando i tubi di gelosio sono innestati con un materiale poco abbondante ed alternativamente lasciati alla temperatura ambiente (20°-22°) e nella stufa a 37°, *le colonie offrono nettamente l' aspetto di impronte fatte da un suggello nella cera molle,* e che SANARELLI considera come specifico.

Questi caratteri, come si vede, concordano perfettamente con quelli del *bac. icteroide di* SANARELLI.

L' A. arrivò ad isolare il *bac. icteroide*, ma con grande difficoltà, anche dalle urine, ove trovavasi commisto ad altri germi e soprattutto allo streptococco.

Come osservò il SANARELLI, anche GAUTHIER ha rilevato dopo un certo tempo di vita di laboratorio, una tendenza marcata al pleomorfismo e delle considerevoli modificazioni nei caratteri culturali, specialmente su gelatina.

Le esperienze praticate dall' A. nelle cavie non hanno dato resultati concludenti a causa della grande attenuazione del germe.

L' A. avrebbe perciò dovuto ricorrere ai conigli, i quali, come è noto, sono molto più sensibili delle cavie all' azione patogena del *bacillo itteroide.*

(Dalla *Rivista Medica della Regia Marina:* 1899, fasc. V. pag. 337).

X

P. FOÀ: **Sul bacillo itteroide** (SANARELLI). — *(Giornale della Regia Accad. di Med. di Torino,* 1898, fasc. 2).

L' A. ha fatto una grande quantità di esperimenti sulle cavie, sui conigli e sui cani, allo scopo di controllare i reperti descritti da SANARELLI, circa l' azione patogena del suo bac. itteroide.

Riguardo alla morfologia ed alle proprietà culturali del microbio, il FOÀ ha confermato in tutti i particolari ciò che fu descritto, ad eccezione della cultura a timbro di cera, la quale però, anche a detta del SANARELLI, non è costante.

Secondo FOÀ, il bacillo itteroide è uno dei più potenti bacteri patogeni che abbiamo nei nostri laboratori, e si può dire che nessuno lo superi nella complessità e gravità delle lesioni che produce su larga scala d' animali.

Sotto questo aspetto, anche prescindendo dalla sua importanza come agente patogeno della febbre gialla, il *Bacillo Sanarelli* deve considerarsi come uno dei più preziosi acquisti fatti sin' ora per la patologia sperimentale.

Secondo FOÀ, le lesioni che esso produce nella milza e nei reni debbono considerarsi come delle vere e proprie deposizioni fibrinose nelle lacune venose e nei glomeruli malpighiani. Nel midollo osseo dei conigli si verificherebbe un' importante lesione caratterizzata dalla trombosi fibrinosa dei vasi periferici, dalla esistenza di focolai di necrobiosi con accumulo e sfacelo dei leucociti, necrobiosi delle cellule giganti e riassorbimento rapido del grasso.

Del pari interessante è il reperto non comune della polmonite lobare nella cavia, ottenuta per iniezione sottocutanea ed ove si osserva una degenerazione grassa degli epiteli alveolari, con accumulo di leucociti in istato di necrobiosi. FOÀ non avendo trovato che raramente la degenerazione grassa dei capillari, anche nello stesso intestino emorragico, accoglie il giudizio di SANARELLI secondo cui le emorragie nella febbre gialla sarebbero dovute piuttosto al potere emolitico del b. itterode, che non alle alterazioni delle pareti vasali.

Il quadro morboso studiato dal FOÀ nei cani, è affatto identico, sia per il lato sintomatologico come per quello anatomico, a quello che è descritto come tipico della febbre gialla umana.

Nel fegato dei cani morti di febbre gialla sperimentale, egli ha riscontrato le medesime lesioni trovate nei fegati d' individui morti di febbre gialla e da lui stesso studiati.

Oltre a ciò il FOÀ ha verificato l' azione agglutinante specifica ed il potere terapeutico, nelle cavie e nei conigli, del siero antiamarillico preparato dal SANARELLI.

(Dalla *Settimana Medica*, 1899, n.° 19, pag. 225).

XI

P. FOÀ: **Ulteriori osservazioni sul bacillo itteroide.** — *(Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, N. 3, 1898).

Proseguendo i suoi studi intorno all' azione patogena del bacillo di SANARELLI, il FOÀ è riuscito ad ottenere una imponente steatosi del fegato anche nei conigli, i quali, com' è noto, non la presentano di solito che in minimo grado e tale da non potersi comparare a quella veramente caratteristica che il b. itteroide produce nel cane.

Affinchè i conigli presentino come i cani la steatosi del fegato, occorre prolungare il periodo della malattia, mediante iniezioni sottocutanee del siero specifico.

Allo scopo di ottenere un *virus* molto attivo per i cani, il FOÀ ha ricorso alla coltura del b. itteroide nei brodi di fegato. In questi brodi il bacillo di SANARELLI si sviluppa rigogliosamente acquistando una virulenza ed una tossicità inusitate. Infatti con queste culture si uccidono le cavie alla dose di 0,01 c. c. e i cani muoiono in 6 ore con soli 0,8 c. c.

L' azione tossica nei cani è posta in rilievo dalla immediata apparizione di fenomeni imponenti: vomito, fotofobia, lacrimazione, fuoriuscita di muco sanguinolento all' ano, collasso, convulsioni e morte nel breve periodo di 6-8 ore.

All' autopsia, questi cani presentano una più o meno grave, ma talvolta veramente imponente *enterite emorragica*, che dal di quà del piloro si estende sino all' ano.

Anche le culture uccise con cloroformio uccidono i cani in 6 ore alla dose di 1 solo c. c.

Adoperando culture meno attive o in minor dose, i cani sopravvivono più a lungo, ma muoiono tardivamente per marasma acuto.

In questi casi il FOÀ ha rilevato dei fatti istologici molto importanti. Uno di questi è la grande attività produttiva degli epitelii nel cul di sacco delle ghiandole intestinali, l' altro consiste in speciali lesioni nelle cellule piramidali della corteccia cerebrale, nelle cellule di Purkinje e nelle cellule piramidali delle corna anteriori del midollo spinale, delle quali si è occupato specialmente il CESARIS-DEMEL in una precedente comunicazione.

Nei cani marasmatici il FOÀ ha riscontrato un fatto già segnalato da SANARELLI nei cani morti di infezione acuta: cioè la presenza nel sangue circolante del *b. coli* e di altri microbi intestinali.

Mediante iniezioni del b. itteroide nel parenchima epatico e nelle vene, si ottengono le caratteristiche steatosi simili a quelle della febbre gialla umana, accompagnate dall' itterizia dei tessuti.

L' A. promette un lavoro complessivo sull' istologia patologica della febbre gialla sperimentale.

(Dalla *Settimana Medica* - 13 ma. 1899, p. 221).

XII

D. Della Rovere: **Sul bacillo icteroide « Sanarelli ».** — *(La Riforma Medica,* luglio, 1898).

L'A. ha intrapreso delle ricerche sperimentali sulla febbre gialla, nell'Istituto Anatomo-patologico di Bologna, cominciando con lo studiare anzitutto la morfologia e la biologia del bacillo icteroide scoperto da Sanarelli.

Questo studio preliminare ha potuto confermare intieramente la completa descrizione fattane dall'autore. Sopratutto interessante resulta la comparsa di quel cercine caratteristico che apparisce attorno alle singole colonie del microorganismo sviluppatesi sull'agar, e che il Della Rovere ha potuto riprodurre nettamente e con facilità. Questo cercine, com'è noto, costituisce un importantissimo elemento diagnostico.

Riguardo alle esperienze negli animali l'A. ha fatto una serie di ricerche nelle cavie, nei conigli e nei cani.

Nelle cavie egli ha osservato il tipico ciclo di malattia che termina dopo 4-8 giorni e che non è influenzato dalla varia dose del *virus* inoculato, come ha già detto Sanarelli. Anche le lesioni anatomiche riscontrate all'autopsia concordano con quelle segnalate dallo scuopritore: vennero osservate delle ipertrofie spleniche tali, da far raggiungere all'organo un volume dieci volte maggiore del normale.

Nei casi a lungo decorso l'A. ha osservato la comparsa di infezioni secondarie, come pure ha osservato nei gangli linfatici ipertrofici il catarro dei seni rilevato pel primo dal Foà. Nelle cavie han chiamato specialmente l'attenzione dell'A. le lesioni istologiche dei reni, ove si riscontra d'ordinario una degenerazioue torbida e grassa dell'epitelio viscerale della capsula di Bowmann, e delle capsule surrenali, ove vennero osservate delle emorragie capillari e delle vaste infiltrazioni emorragiche.

Le esperienze sui conigli furono ancor più fortunate perchè, data la poca virulenza del bacillo, l'A. potè ottenere anche un tipo

cronico di malattia che diede splendide *steatosi* del fegato. Questa degenerazione grassa riguarda specialmente l' endotelio dei capillari dove si rilevano numerosissime e grosse gocce di grasso, colorite in nero dall' acido osmico. L' A. ha poi osservato come SANARELLI le gravi alterazioni renali con essudati nella capsula di BOWMANN e l' albumina nelle urine. Un interessante reperto mai osservato da altri è stato rilevato dal DELLA ROVERE nelle capsule surrenali, ove si nota una degenerazione grassa dell' endotelio dei capillari della sostanza midollare, così marcata da simulare, a piccolo ingrandimento, una iniezione di massa nera.

Nelle sue esperienze nei cani il DELLA ROVERE ha potuto osservare tutta la sintomatologia che la febbre gialla presenta nell' uomo. All' autopsia vide poi le steatosi nel fegato e nel rene rilevate dallo scopritore e le emorragie dell' intestino.

All' esame istologico ha visto che la degenerazione grassa colpisce esclusivamente il protoplasma della cellula epatica e che nell' interno dei capillari gli stessi leucociti presentano nel protoplasma delle goccioline di grasso. In un rene venne osservata una degenerazione grassa veramente enorme per cui tutte le cellule dell' epitelio di molti tubuli retti erano intieramente colorite in nero. Questa degenerazione grassa fu rilevata anche nel miocardio e nelle cellule epiteliali del polmone, come ebbe già a segnalare nella cavia il FOÀ.

Per ultimo l' A. fa l' esame istologico comparativo di visceri umani, di scimmia, di capra e di montone morti di febbre gialla e rileva che nel montone, come nel coniglio, il *virus* amarilligeno spiega la sua attività per la cellula endoteliale dei capillari anzichè per la cellula ghiandolare epatica, mentre nel cane la degenerazione grassa specifica si ha esclusivamente nella cellula epatica e renale.

Nei preparati di fegato umano la degenerazione grassa si vede invece tanto nella cellula epatica, quanto nell' endotelio dei capillari.

XIII

A. Cesaris Demel: **Sulle lesioni del sistema nervoso centrale prodotte dal bacillo icteroide.** — *(Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1898, fasc. 3).

Secondo l'A. fra le lesioni anatomiche della febbre gialla, tanto nell'uomo come negli animali, quella fondamentale che si impone sulle altre e che può ritenersi specifica, è la degenerazione grassa che colpisce il fegato e che può estendersi con varia intensità anche al rene, al tubo gastro-enterico, alla milza ecc. Ma sinora nessuno ha tenuto conto del sistema nervoso, perciò l'A. ha voluto intraprenderne lo studio, mosso soprattutto dalla profonda tossicità che manifesta il bacillo icteroide sul protoplasma cellulare, tossicità quale sinora non si era trovata per alcuno dei microrganismi noti ed alla quale certo non poteva sottrarsi il sistema nervoso.

Le osservazioni vennero praticate sul cervello, sul cervelletto e sul midollo spinale di cani, conigli e cavie morti d'infezione amarillica, impiegandosi soprattutto il metodo di Nissl, che permette di seguire le alterazioni dell'elemento cromatofilo nel protoplasma cellulare. Per le osservazioni di confronto vennero eseguite analoghe preparazioni con cervelli, cervelletti e midolli spinali di cani, conigli e cavie normali, uccisi per dissanguamento.

Il cane è l'animale che più di ogni altro dà un reperto simile affatto a quello determinato nell'uomo dal bacillo icteroide, e la sua morte, in seguito all'iniezione di culture, può avvenire rapidamente in sei a dodici ore, oppure più lentamente in tre a otto giorni col quadro classico della steatosi e della gastro-enterite emorragica.

In questi ultimi casi nel sistema nervoso si ha il seguente reperto: Nella corteccia cerebrale le cellule piramidali appaiono alterate profondamente nella forma e nella struttura. Le grandi e le medie cellule piramidali divengono globose, la sostanza cromatica si disgrega, si formano delle vacuolizzazioni perinucleari ed il nucleo finisce con l'assumere una figura raggiata. La parte cromatica

intervacuolare e quella dei prolungamenti cellulari si va facendo meno colorabile, si va frammentando e si riduce in un pulviscolo che rende sempre meno distinti i contorni cellulari. In un grado più avanzato di distruzione cellulare anche il nucleo partecipa al processo perchè si frammenta e libera il nucleolo che rimane il solo colorato in mezzo ai residui delle cellule distrutte. Nelle cellule ove possono vedersi i primi stadi del processo, appare manifesto come l'alterazione cominci dai prolungamenti protoplasmatici. Anche il prolungamento nervoso si scolora e si rigonfia, e queste alterazioni sono più diffuse nelle circonvoluzioni della regione parietale.

Nel cervelletto resulta alterata la disposizione e la colorabilità delle cellule del PURKINJE che appaiono più piccole e meno colorate. Infatti la cromatina si fa meno colorabile e si frammenta in un fine pulviscolo, il protoplasma si rigonfia e dalla forma piramidale passa a quella rotondeggiante, per ultimo non si vede più il contorno e della parte basale non resta che un ammasso pulverulento. Anche i vari prolungamenti cellulari rigonfiano, percui trasformano la cellula nervosa piramidale, già divenuta piriforme, in una cellula globosa. Nel nucleo si verificano le stesse alterazioni già trovate nel cervello.

Nel ponte e nel midollo allungato, ove si hanno le più grandi cellule piramidali, la cromatina si disgrega ed i prolungamenti protoplasmatici si spezzettano. Si ha una vera cromatolisi che fu da MARINESCO chiamata *periferica*. Questa cromatolisi colpisce soprattutto nel midollo spinale le grandi cellule piramidali delle corna anteriori. Nei cani morti più rapidamente, le alterazioni più gravi risiedono invece nelle grandi cellule piramidali del bulbo.

Nei conigli la gravità e l'estensione delle lesioni sono in rapporto alla durata dell'infezione, e rassomigliano a quelle riscontrate nei cani.

Nelle cavìe le alterazioni delle cellule piramidali della corteccia assumono una speciale gravità e il rigonfiamento e la cromatolisi conducono ad una vera distruzione cellulare.

L'A. crede che le alterazioni dei centri nervosi riscontrate nella febbre gialla sperimentale si riferiscano ad una lesione primitiva delle cellule, alquanto simile a quella che venne già descritta

nella peste bubbonica, nella rabbia, nell'avvelenamento cronico da arsenico e da piombo ecc., senza però essere in nessun caso ad esse nè per la sede nè per la gravità assolutamente uguali. Però l'apicnomorfia, cioè la poca densità degli elementi cromatofili, conferma l'opinione di quegli autori che la riferiscono sempre ad una intossicazione.

XIV

P. Foà: **Sul modo in cui agirebbe il siero anti-amarillico di Sanarelli.** — (*Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino*, fasc. 4, 1898).

L'A. ha voluto stabilire il modo di agire del siero anti-amarillico negli animali, soprattutto dal punto di vista del suo eventuale potere battericida o antitossico.

Dopo aver dimostrato che esso agglutina in maniera specifica il b. itteroide, ha praticato esperienze nella cavia, nel coniglio e nel cane. L'A. ha trovato infatti che iniettando 1 cc. di siero sotto la cute della cavia 12 ore prima dell'inoculazione del *virus*, questa sopravvive, il coniglio invece, molto più sensibile, ritarda la morte di tre giorni.

Molto interessante è un'esperienza praticata su due giovani cani che erano nati allo stesso parto, e che perciò potevano considerarsi come forniti di una identica resistenza di fronte al b. itteroide.

L'A. fece una miscela di 8 culture di b. itteroide sviluppate in tre giorni sull'agar con 8 cc. di cultura in brodo di fegato e la sterilizzò con cloroformio. Fatto questo, mescolò 1 cc. di questa miscela con 3 cc. di siero preparato da Sanarelli e l'iniettò nella vena auricolare di uno dei due cani suddetti; quindi iniettò nella vena auricolare dell'altro cane 1 cc. della stessa miscela tossica, ma senza l'aggiunta di siero.

Quest'ultimo dopo una ventina di minuti ebbe ripetutamente il vomito, indi tenesmo e defecazione mucoso-sanguinolenta: ben presto sopravvenne il collasso e infine la morte. All'autopsia trovò

una intensa emorragia nella mucosa di tutto il tubo intestinale, oltre la solita congestione dei visceri addominali.

Il cane che ebbe la miscela di tossine e siero, vomitò dopo 25 minuti; ebbe anche della febbre, ma si mantenne vivace, e mentre il primo cane stava morendo, l' altro faceva un singolare contrasto per lo stato allegro in cui si trovava. L' animale sopravvisse, infatti, definitivamente e il mattino dopo aveva la temperatura normale e mangiava di buon appetito. Dopo alcuni giorni venne iniettato di nuovo con l' ultimo cent. cubico della miscela tossica con cui l' A. aveva eseguito i primi esperimenti e questa volta il cane non ne risentì affatto, non ebbe neppure un conato di vomito, che è il primo sintomo immancabile anche nei cani che poi possono sopravvivere. Dopo 24 ore gli venne allora praticata un' altra iniezione endovenosa di 1 cc. di coltura vivente, insieme ad altri due cani i quali manifestarono la solita sindrome tipica (vomito, tenesmo, febbre, ecc.), ma il primo, dopo una sollecita scarica, si mantenne sempre sano e vivace.

In conclusione l' A. ritiene che il siero anti-amarillico possegga un potere antitossico, non per azione diretta che il siero avrebbe sulla tossina, ma per la capacità di esso ad eccitare rapidamente la formazione dell' antitossina nei tessuti. Secondo l' A. questa è una sicura conferma dell' azione specifica del siero di SANARELLI sul bacillo da lui scoperto.

(Dalla *Settimana Medica,* 1899, n.° 21, pag. 249).

XV

E. S. LONDON: **Sulla etiologia della febbre gialla.** — *(Journal der russ. Gesellschaft für Volksgesundheitspflege.* 1898).

L' A. ricevette dal prof. S. Lukianow l' incarico di studiare una cultura pura del *b. icteroides.* Dall' esame fattone egli potè anzitutto confermare in generale tutti i dati forniti dallo scuopritore di questo microrganismo in rapporto alle sue proprietà culturali. Nelle colonie su placche di gelatina, non riuscì ad osservare il

nucleo scuro centrale che del resto neppure SANARELLI ritiene costante. Anche la forma caratteristica a sigillo delle colonie in agar non risalta sempre, perchè spesso non si può differenziare il contorno incolore dalla parte centrale. Per riconoscerlo più facilmente l'A. consiglia il seguente procedimento: in una camera oscura si pone alla distanza di tre passi una candela e girando il tubo di cultura si cerca una posizione tale percui l'immagine della fiamma si rifletta sulla colonia. Nel passaggio dal centro alla periferia il punto luminoso subisce allora uno sdoppiamento.

L'A. crede di aver potuto osservare i cambiamenti di forma delle colonie sotto l'influenza dei cambiamenti di temperatura, e considerati da SANARELLI come caratteristici, anche in due altri microbi e cioè il *b. radicicola* ed un altro bacterio dell'aria non determinato.

La dose di 0.2 c. c. di brodo-cultura di 24 ore uccide i topi bianchi in 2-5 giorni; 0,5 uccisero i conigli in 4-5 giorni e 0,5 le cavie in 5 giorni.

Anche le ricerche sui cani furono fatte secondo i dati di SANARELLI, cioè con una cultura in agar di 1-2 giorni, diluita in 10 c. c. di brodo. In seguito all'iniezione intravenosa i cani dimagrarono in 10-12 giorni, perdettero l'appetito, ma l'A. non osservò nè ittero, nè vomiti sanguigni, nè diarrea.

Un cane sopportò un'iniezione ipodermica senza conseguenze, ma, come è naturale, queste differenze possono fondarsi sull'attenuazione delle culture, sulla differente razza degli animali e su altre circostanze locali.

I piccioni sopportano delle iniezioni ipodermiche di 0,4 c. c. di una cultura in brodo di un giorno, ma muoiono in 6-7 giorni quando, dopo l'iniezione, sieno tenuti a digiuno. In queste circostanze ricordano l'infezione della peste, ma non quella del carbonchio.

L'osservazione microscopica degli organi di animali morti per infezione da *b. icteroide*, dimostrò una stasi sanguigna con *degenerazione grassa degli elementi cellulari.* I bacilli si trovarono isolati o riuniti in gruppi, sia all'interno che all'esterno dei vasi capillari.

L' A. conclude dicendo che il *bac. icteroide* di SANARELLI deve essere considerato come una specie particolare, dotato di proprietà indubbiamente patogene per molti animali. Le ulteriori ricerche cliniche indicheranno il suo significato nella patologia umana.

(Dal *Centralblatt f. Bakt. Paras.* Nov. 1898).

XVI

S. BELFANTI e C. ZENONI: **Sulle proprietà tossiche del bacillo Sanarelli.** — *(Giornale della R. Accad. di Medic. di Torino,* fasc. 5-7, 1898.

Gli AA. premettono anzitutto che dopo una lunga serie di osservazioni e di studi praticati intorno al microbio della febbre gialla, concordano pienamente coi fatti osservati e descritti da SANARELLI e confermati poi dal FOÀ.

Riguardo allo sviluppo del bacillo itteroide, essi hanno riprodotto più volte la figura tipica della cultura a *timbro di cera*, nella quale SANARELLI ravvisa a colpo d' occhio il germe specifico della febbre gialla. Lo STERNBERG non ha visto nulla di simile nel suo bacillo X. Oltre a ciò le culture del bacillo itteroide nel brodo di fegato presentano tali caratteri differenziali da distinguerlo immediatamente dai microbi di STERNBERG e di HAVELBURG, i quali, come è noto, han preteso identificarli col bacillo di SANARELLI.

Le osservazioni sperimentali degli AA. riguardano un gran numero di animali (conigli, cavie, cani e cavalli). Mediante ripetuti passaggi nel coniglio, il bacillo di SANARELLI ha raggiunto un'alta virulenza, bastando $^1/_{1,000,000}$ di cm^3 di brodo in circolo per uccidere i conigli in 60 ore; $^1/_{100}$ cc. per ucciderli in 48 ore; 1 cc. per ucciderli in 40 ore; 2 cc. per ucciderli in 20 ore.

Sul cane gli AA. sperimentarono a lungo l' azione delle tossine, essendo questo animale straordinariamente sensibile. Iniettando nelle vene dell' orecchio una piccola quantità di filtrato di cultura in brodo del bacillo itteroide, compare una sindrome così caratteristica

e imponente da potersi ritenere come la prova decisiva dell' esistenza del tossico della febbre gialla. La vomiturazione è il sintoma più caratteristico, più costante e più pronto che depone per una intossicazione la quale dà al bacillo itteroide il valore di un potente vomitivo paragonabile ai composti stibiati o all' apomorfina. Le materie vomitate contengono, oltre le sostanze ingeste, abbondanti sierosità, muco e spesso bile. Ai vomiti si accompagnano costantemente evacuazioni, scariche ripetute, spesso con sangue e fiocchi di muco.

La dose minima mortale dei tossici ottenuti dagli AA. è stata di 3-5 cc., quantità piccola relativamente alla grossezza degli animali impiegati, un poco superiore però a quella constatata da Foà. La morte ne è seguita in 5 ore con tutta la sindrome imponente del vomito, scariche enteriche, ipertermia, lacrimazione, fotofobia e collasso finale. I cani anche abituati a tollerare dosi alte di tossici, tuttavia rimangono sensibilissimi alla loro influenza vomitiva che non manca mai di manifestarsi ad ogni nuova iniezione.

Gli AA. hanno preparato anche una tossina amarillica secca, precipitando i filtrati con solfato d' ammonio. Essa è una polvere gialliccia solvibile in acqua e dotata delle proprietà specifiche del bacillo itteroide. Le tossine che questi produce nell' organismo degli animali sono identiche a quelle formatesi nelle culture. Infatti avendo estratto 5 cc. di sangue da un coniglio appena morto, ed avendoli poscia iniettati nell' orecchio di un cane, videro manifestarsi subito evacuazioni, tenesmo e vomiti ripetuti per tutta la giornata.

Con la tossina ottenuta da culture virulentissime di bacilli Sanarelli, che uccidevano il coniglio alla dose di $^1/_{1000000}$ di cm.^{3}, gli AA. hanno cominciato a vaccinare un cavallo, osservando e confermando quanto è stato già esposto da Sanarelli.

In quanto alle lesioni anatomiche provocate dal bacillo itteroide nei singoli animali, gli AA. hanno pure confermato i reperti di Sanarelli, di Foà e Cesaris-Demel. Essi insistono soprattutto sul reperto caratteristico dell' enterite emorragica, talvolta imponente, che comincia appena sotto il piloro e si diffonde per tutto il tratto dell' intestino. Gli AA. hanno osservato spesso anche delle emorragie

nel pancreas. In quanto alla specifica steatosi del fegato, BELFANTI e ZENONI l' hanno osservata non solo nel cane, ma anche nei conigli morti spontaneamente parecchi giorni dopo l' infezione amarillica, oppure al seguito di iniezioni praticate nel fegato. Macroscopicamente la degenerazione adiposa del fegato è rivelata da un aspetto variegato dell' organo.

Da questi studi preliminari, gli AA. concludono per l' esattezza dei fatti descritti da SANARELLI e per l' alto valore scientifico della sua scoperta.

(Dalla *Settimana Medica,* 1899, pag. 234).

XVII

A. BRUSCHETTINI: **Contributo allo studio della febbre gialla sperimentale.** — (*Gazzetta degli Ospedali,* 1899, n.° 64, p. 675).

In questo accurato ed esteso lavoro, eseguito nel Laboratorio del prof. Perroncito a Torino, l' A. riassume anzitutto il movimento scientifico svoltosi attorno alla etiologia della febbre gialla dopo le scoperte di SANARELLI. Questo movimento scientifico, così dal punto di vista etiologico come da quello sperimentale, riguarda più specialmente un numero ragguardevole di pubblicazioni comparse in tutti i paesi ove domina la febbre gialla (Brasile, Messico, Cuba, Stati Uniti) e dalle quali risultano ormai stabiliti sotto ogni rapporto non solo la specificità del bacillo di SANARELLI, ma anche i notevoli vantaggi che si sono già ottenuti dalla sua vasta applicazione nella siero-diagnosi precoce della febbre gialla, ove fornisce risultati così sicuri come quelli che si ottengono nella tifoide con la siero-reazione di Widal.

Dopo aver passato rapidamente in esame anche i lavori sperimentali pubblicati in Europa, e dai quali risulta ancora una volta tutta l' esattezza dei lavori di SANARELLI, l' A. reca di nuovo la sua attenzione sulla biologia, la patologia comparata e la immunità contro l' infezione amarillica sperimentale.

Rispetto alla morfologia, l' A. insiste su quella curiosa proprietà che presenta il *b. icteroide* di formare, sotto certe condizioni, nei substrati d' agar, la nota cultura a timbro di ceralacca, e segnala un mezzo facile per ottenerla a scopo diagnostico. Questo mezzo consiste nel praticare le seminagioni sull' agar, direttamente dal sangue dei cani, estratto poco tempo avanti la morte.

Per ciò che riguarda la patologia comparata, l' A. espone una lunga serie di esperienze effettuate su topi, ratti, cavie, conigli, piccioni, ricci, gatti, tartarughe e più specialmente su cani, dalle quali risulta un tale insieme di lesioni e di quadri morbosi interessanti e originali, percui le complete analogie tra la febbre gialla dell' uomo e quella sperimentale degli animali, non hanno più bisogno di essere ulteriormente dimostrate.

Soprattutto notevoli sono le lesioni anatomiche riscontrate in alcuni animali, sui quali il SANARELLI non aveva ancora sperimentato, come i piccioni e le tartarughe, perchè l' A. ha potuto dimostrare la possibilità di ottenere anche negli amfibi e negli uccelli dei *fegati completamente gialli* per la totale steatosi dell' organo. Questa specifica vulnerabilità della cellula epatica da parte del veleno amarillico, si riscontra adunque in tutta la scala zoologica, e rappresenta senza dubbio il carattere biologico più importante e più originale del bacillo di SANARELLI.

In quanto alle esperienze nei cani, l' A. mediante una serie di ricerche le più svariate, è riuscito a stabilire la loro squisita sensibilità di fronte al *b. icteroide,* ed a mettere in evidenza nel modo il più semplice quel quadro morboso che è proprio della febbre gialla e che è rappresentato principalmente dalla gastro-enterite emorragica, dalla *completa steatosi del fegato,* dall' ittero, dall' accumulo di urea nel sangue, dall' anuria e infine dalle infezioni miste riscontrabili all' autopsia.

Una parte molto interessante del lavoro dell' A. è riserbata allo studio della immunità e della vaccinazione degli animali contro il *b. icteroide.*

Invecc di impiegare le ordinarie culture in brodo il dott. BRUSCHETTINI ha preparato un liquido nutritivo a base di sangue

defribrinato, nel quale i microrganismi si sviluppano assai bene producendo molta sostanza immunizzante e pochi materiali tossici.

Con questo liquido sono stati vaccinati rapidamente dei conigli, dei cani, delle pecore ed un cavallo. Il siero di questi animali è dotato di proprietà bactericide ed anti-tossiche: previene l' infezione nei conigli alla dose di $^1/_{10}$ cc. e li guarisce anche due giorni dopo l' iniezione del *virus*, alla dose di 1 cc. Il siero anti-amarillico è inoltre dotato di uno spiccatissimo potere agglutinante specifico sul *b. icteroide,* il quale ne rimane talmente influenzato, percui conserva ancora nelle successive culture in brodo semplice, la tendenza a svilupparsi in piccoli ammassi agglutinati.

Le ricerche istituite dall' A. nei conigli immunizzati per mettere in luce la maniera di formarsi e di distribuirsi della sostanza vaccinante nei vari organi, han dimostrato che la quantità maggiore di sostanza immunizzante si trova nel fegato e nella milza, e che le emulsioni di questi organi sono capaci di proteggere gli animali dalla febbre gialla sperimentale, anche quando il sangue non abbia ancora acquistata alcuna azione preventiva.

L' A. conclude dichiarando che il bacillo di Sanarelli si presta così mirabilmente a riprodurre negli animali tutti i fenomeni sintomatici e tutte le lesioni anatomiche della febbre gialla umana, percui al presente siamo già in grado di spiegare con somma facilità tutto ciò che di ignoto e di confuso ha presentato sin' ora il quadro morboso di questa grave malattia.

(Dalla *Clinica Moderna*, giugno 1899).